

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **2003-113114**

(43)Date of publication of application : **18.04.2003**

(51)Int.Cl.

**A61K 39/02**

**A61K 39/00**

**A61P 37/02**

**A61P 37/08**

(21)Application number : **2001-311457**

(71)Applicant : **NICHIMO CO LTD**

(22)Date of filing : **09.10.2001**

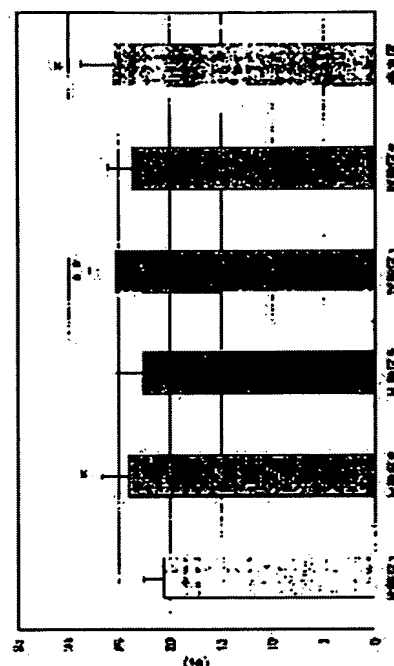
(72)Inventor : **TAKEBE MINORU**

## (54) IMMUNOSTIMULATOR

(57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide an immunostimulator which is obtained by culturing lactobacillus and Aspergillus oryzae in a liquid state, can surely improve both a systemic immunization system immune function and a local immunization system immune function, permits the easy intake of cells as an active ingredient in a concentrated state, and holds the immunostimulating function.

**SOLUTION:** This immunostimulator is characterized by containing as an active ingredient the cells obtained by culturing the lactobacillus belonging to the genus Enterococcus and the Aspergillus oryzae in a liquid state.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

**07.10.2004**

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2003-113114  
(P2003-113114A)

(43) 公開日 平成15年4月18日 (2003.4.18)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 K 39/02		A 6 1 K 39/02	4 C 0 8 5
39/00		39/00	K
A 6 1 P 37/02		A 6 1 P 37/02	
37/08		37/08	

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2001-311457 (P2001-311457)

(22) 出願日 平成13年10月9日 (2001.10.9)

(71) 出願人 000110882

ニチモウ株式会社

東京都品川区東品川2丁目2番20号

(72) 発明者 武部 実

東京都品川区東品川2丁目2番20号 ニチ  
モウ株式会社内

(74) 代理人 100081282

弁理士 中尾 俊輔 (外3名)

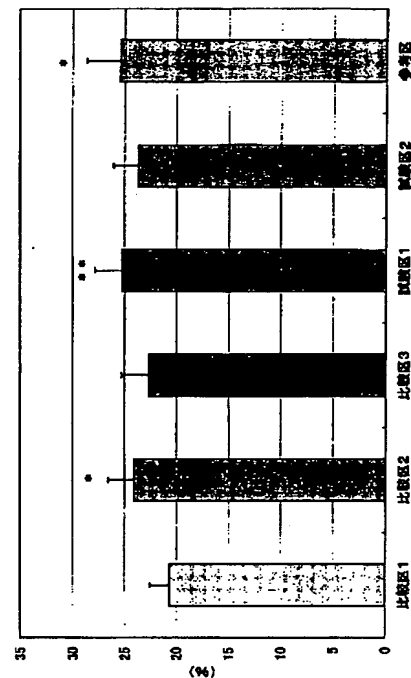
Fターム (参考) 4C085 AA05 BA11 BA49 CC07 DD21

(54) 【発明の名称】 免疫賦活素材

(57) 【要約】

【課題】 乳酸菌と麹菌とを液体培養によって培養することにより、全身免疫系および局所免疫系の双方の免疫機能を確実に向上させることができ、しかも有効成分である菌体を濃縮状態として摂取が容易な免疫賦活機能を保有する免疫賦活素材を提供すること。

【解決手段】 エンテロコッカス属に属する乳酸菌および麹菌を液体培養によって培養された菌体を有効成分とすることを特徴とする。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 エンテロコッカス属に属する乳酸菌および麹菌を液体培養によって培養された菌体を有効成分とすることを特徴とする免疫賦活素材。

【請求項2】 前記エンテロコッカス属は、エンテロコッカス・フェシウムおよびエンテロコッカス・フェカリスの少なくとも1種であることを特徴とする請求項1に記載の免疫賦活素材。

【請求項3】 前記乳酸菌は、生菌体および死菌体の少なくとも一方であることを特徴とする請求項1または請求項2に記載の免疫賦活素材。

【請求項4】 前記乳酸菌を液体培養し、培養された乳酸菌の菌体を麹菌が産生する酵素によって処理することを特徴とする請求項1から請求項3のいずれか1項に記載の免疫賦活素材。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、人間や動物や魚等の脊椎動物（以下、「脊椎動物」という）の免疫機能を向上させる免疫賦活機能を保有する免疫賦活素材に関する。

## 【0002】

【従来の技術と発明が解決しようとする課題】現代人は大昔から長い間続けてきた貧困生活から開放され、また、医学の進歩で寿命が延び、更に、先進国では飽食とも言える時代に入った。このため、先進国においては、栄養状態が良くなったにもかかわらず、感染症に対する免疫力は向上していないし、新たに食物アレルギーや花粉症が深刻な問題となっており、更に、食事やストレスで生活習慣病とも言える慢性病に属するリスクが高まって来ている。また、畜産動物などの経済動物は生産性を追及するために幼動物時から栄養密度の高い環境で育成するので、ストレスとなり、免疫力が低下し、感染症での死亡率が下がらないのが現状で、多くは抗生物質の投与がなされている。

【0003】また、免疫系に関しては全身免疫系と局所免疫系があり、局所免疫系の腸管粘膜免疫系については経口感染に対する免疫系として注目されている。この免疫系ではIgA抗体を高めることが必要になるが、IgA抗体を高める有効な抗原を見つけることが重要である。即ち、毒性のない有効な抗原で経粘膜免疫寛容を起こすことで、IgA抗体を高め、全身免疫系のIgE抗体を下げるができるという報告がある。このことは腸管粘膜免疫系を高めることで食物アレルギーや花粉症の発生源であるIgE抗体を下げて食物アレルギー等の予防に繋がることが期待できる。

【0004】本発明はこれらの点に鑑みてなされたものであり、乳酸菌と麹菌とを液体培養によって培養することにより、全身免疫系および局所免疫系の双方の免疫機能を確実に向上させる免疫賦活機能を保有する免疫賦活

素材を提供することを目的とする。

【0005】また、本発明は、有効成分である菌体を濃縮状態として摂取が容易な免疫賦活機能を保有する免疫賦活素材を提供することを目的とする。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者は、このような免疫賦活素材を提供するために、国際公開W000/45830号公報において、既に原料となる大豆等の豆類に対して麹菌を用いて製麹処理を施すとともにその生成物に対して加水分解処理を施て、フィチン酸が完全に分解除去された生成物や、イソフラボンアグリコンを多量に含有する生成物であって、免疫賦活機能を保有する免疫賦活素材を提案している。この生成物においては、原料である豆類が製麹処理されるとともに加水分解処理され、これと同時に乳酸菌（製麹工程に自然と混入された乳酸菌や加水分解工程までに意図的に注入した乳酸菌）が多量に増殖されており、この多量に増殖された乳酸菌および麹菌により免疫賦活機能が発揮されるとともに、生成物内に生成されたイソフラボンアグリコンが容易に血管内に吸収され、マクロファージに作用して免疫性を向上させることにより、非常に優れた免疫賦活機能が発揮されるものであった。

【0007】本発明者は、前記目的を達成するために、更に鋭意研究し、前記提案に用いた乳酸菌および麹菌をそれぞれ単独で取り出し、液体培養を施して濃縮し、この濃縮物により全身免疫系および局所免疫系の双方の免疫機能を確実に向上させる免疫賦活機能が発揮されることを確認して本発明を完成させた。

【0008】このようにしてなされた本発明の免疫賦活素材は、エンテロコッカス属に属する乳酸菌および麹菌を液体培養によって培養された菌体を有効成分とすることを特徴とする。

【0009】このようにして形成されている本発明の免疫賦活素材は、免疫賦活機能を保有するために、脊椎動物の消化器官から体内に吸収されると、免疫賦活機能を発揮することにより、当該脊椎動物の免疫性を向上させて、健康の維持、促進、病気の予防等を良好に行なわせることができる。具体的には、脊椎動物はストレスを受けると、免疫性が低下して、例えば脾臓の性状（ナチュラルキラー細胞活性（以下NK活性）、インターフェロナー（IFN- $\gamma$ ））およびパイエル板の性状（IgA抗体）が低下するものであるが、本発明の免疫賦活素材をストレスを付加した状態で育成したマウスに付与したところ、脾臓の性状（NK活性、IFN- $\gamma$ ）が向上していて全身の免疫賦活機能が向上したことがわかり、パイエル板の性状（IgA抗体）が向上していて腸管、食道、肛門等の粘膜組織のある部分の局所免疫系の免疫賦活機能が向上したことがわかり、本発明の免疫賦活素材にきわめて優れた作用効果のあることがわかった。更に、本発明の免疫賦活素材を餌として育成された脊椎動

物を食用として利用する場合には、極めて健康な状態で育成された脊椎動物の食肉等として利用することができる。

【0010】また、本発明の免疫賦活素材は、有効成分である菌体を濃縮状態としているために、簡単に必要とされる多量の菌体を錠剤状として形成することができ、経口摂取も容易となり、継続的な摂取が可能となる。

【0011】このようにして液体培養するエンテロコッカス属からなる乳酸菌としては、エンテロコッカス・フェシウムおよびエンテロコッカス・フェカリスの少なくとも1種とするとよく、更にこのエンテロコッカス属からなる乳酸菌としては、生菌体および／または死菌体とするとよい。このような乳酸菌を用いることにより、より優れた免疫賦活機能を発揮させることができる。

【0012】また、前記乳酸菌を液体培養し、培養された乳酸菌の菌体を麹菌が産生する酵素によって処理することにより、より優れた免疫賦活機能を発揮させるようにしてもよい。

【0013】

【発明の実施例】以下、本発明の実施例を説明する。

【0014】本発明の実施例においては、乳酸菌と麹菌とを次のようにして液体培養し、その後濃縮した。

【0015】＜乳酸菌の液体培養＞

#### 1) 菌種

乳酸菌としては、エンテロコッカス属を用いることとする。エンテロコッカス属であればいずれでもよいが、例えば脊椎動物の消化器官内に在住する種であり、免疫賦活機能に優れているエンテロコッカス・フェシウムやエンテロコッカス・フェカリスとするとよい。

【0016】本実施例においては、麹菌として味噌用麹菌のアスペルギルス・オリゼーを用いて大豆粕を製麹発酵させその後加水分解することによって得られた発酵大豆粕から分離した乳酸菌を用いた。この乳酸菌に対して表1に示す試験項目の試験を行なって、エンテロコッカス属 (*Enterococcus*) のエンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*) であると同定した。この乳酸菌は腸球菌といわれる消化管内常在菌であることを確認した。

【0017】

【表1】

#### 分離菌の性状

試験項目	試験結果
形態	球菌 *1
グラム染色性	+ *1
胞子	- *1
運動性	- *1
酸素に対する態度	過性嫌気性 *1
カタラーゼ	- *1
生成乳酸	L(+) *1
グルコースからのガスの生成	- *1
10℃での生育	+
45℃での生育	+
50℃での生育	+
6.5 %NaCl存在下での生育	+
pH9.6での生育	+
40 %胆汁存在下での生育	+
黄色色素の生成	-
溶血性(羊血液)	α溶血
アルギニンジヒドロラーゼ	+
馬尿酸の加水分解	+
エスクリンの加水分解	+
0.1 %メチレンブルーミルクでの生育	+
酸の生成	
D-キシロース	-
L-ラムノース	+ *2, *3
シュークロース	+
ラクトース	+
メリビオース	+
ラフィノース	+ *2
メレチトース	-
グリセロール	- *2, *3
アドニトール	-
ソルビトール	+ *2
マンニトール	+
L-アラビノース	+
菌体内DNAのGC含量(mol%) *4	40

\*1 前報(試験報告書第598010212-001号)の結果を示した。

\*2 非典型性状

\*3 ただし、*Enterococcus faecium* JCM 5804<sup>2</sup>(基準株)も分離菌aと同様な反応を示した。

\*4 HPLC法によった。

#### 【0018】2) 培地

a) プレートと穿刺用培地として、グルコース1.5%、酵母エキス0.8%、寒天1.75%、pH6.8の条件設定をした。

【0019】b) 前培養用培地として、グルコース1.5%、酵母エキス0.8%、pH6.8の条件設定をした。

【0020】c) 本培養用培地として、MRS培地を用いた。

#### 【0021】3) 培養手順

##### a) 菌種保存

同定した菌種の乳酸菌をプレートにおいて30℃で24時間培養し、コロニー穿刺して30℃で24時間培養し、その後4℃で保存した。

##### 【0022】b) 液体培養

穿刺チューブを行って、乳酸菌を300mlの三角フラスコ内の液体培地において37℃で24時間培養し、更

に2000mlの三角フラスコ内の培養液内において37℃で48時間培養した。

#### 【0023】＜乳酸菌の濃縮＞

1) 生菌の濃縮を次のようにして行った。

【0024】まず、液体培養した乳酸菌の培養液(5000ml、菌数 $8 \times 10^8$  個/g)を4℃で5000rpmで20分間遠心分離し、その後-80℃で4時間凍結し、その後-4℃で24時間凍結乾燥(FD)を施し、その後粉砕して、FD濃縮物3.02gを得て、4℃で保存した。この液体培養と濃縮によって、生菌の乳酸菌の菌数を $8 \times 10^{11}$  個/gに濃縮できた。

【0025】2) 死菌の濃縮を次のようにして行った。

【0026】乳酸菌の培養液(1700ml、菌数 $1.25 \times 10^9$  個/g)を121℃で20分間加熱し、その後4℃で5000rpmで20分間遠心分離し、その後-80℃で4時間凍結し、その後-4℃で24時間凍結乾燥(FD)を施し、その後粉砕して、FD濃縮物1.48gを得て、4℃で保存した。この液体培養と濃縮によって、死菌の乳酸菌の菌数を $8 \times 10^{11}$  個/gに濃縮できた。

#### 【0027】＜麹菌の液体培養＞

1) 菌種

濃縮する麹菌としては、古くからの日本独特の発酵食品やテンペに用いられている麹菌であり、食品として安全なアスペルギルス・ウサミ、アスペルギルス・カワチ、アスペルギルス・アワモリ、アスペルギルス・サイトイ、アスペルギルス・オリゼー、アスペルギルス・ニガー等のアスペルギルス属およびリゾープス属の麹菌を用いるとよい。本実施例においては、アスペルギルス・オリゼー(*Aspergillus oryzae*)を用いた。

#### 【0028】2) 培地

培地として：汎用性モルト寒天培地およびモルト液体培地を用いた。但し、組成中のpeptoneはSoyptoneで入れ替えたものとした。

#### 【0029】3) 培養手順

まず、種麹を生理食塩水で希釈し、その後平板において30℃で48時間培養し、その後コロニーを平板において30℃で48時間培養し、その後胞子を30℃の液体培地において1000rpmの培養振動を付与しながら

48時間液体培養した。

【0030】＜麹菌の濃縮＞麹菌の培養液5200mlに対して汙過を施し、ウェット重量(wet weight)42.40gとし、その後-80℃で4時間の凍結を行い、その後-4℃で24時間凍結乾燥(FD)を施し、その後粉砕して、FD濃縮物9.78gを得て、4℃で保存した。

【0031】次に、上記のような特性を有する本発明の免疫賦活素材による免疫賦活機能をマウスの育成試験の内容をもって説明する。

#### 【0032】試験目的

マウスを通常の飼育条件で育成し、脾臓の性状(NK活性およびIFN- $\gamma$ )の変化によって全身の免疫賦活機能を調べ、パイエル板の性状(IgA抗体)の変化によって腸管、食道、肛門等の粘膜組織のある部分の免疫賦活機能を調べる。なお、前記の一方の脾臓の性状を示す各因子(NK活性およびIFN- $\gamma$ )はそれぞれストレスによって低下させられる性質を有している。他方のパイエル板の性状を示す各因子(IgA抗体)も同様にストレスによって低下させられる性質を有している。

#### 【0033】試験方法

1) 比較区1から比較区3と試験区1および2と参考区にそれぞれ4週齢の雌のマウスを6匹ずつ分け、1週間の予備飼育の後に、比較区1には予備飼育と同様に通常の粉末飼料(CE-2)を供与し、比較区2、比較区3、試験区1、試験区2および参考区には通常の粉末飼料中に表2に示す組成の添加剤を0.5重量%含有するように添加して固形ペレットとした餌を供与した。表2に示すように、比較区2の添加剤は生菌の乳酸菌(LA)であり、比較区3の添加剤は死菌の乳酸菌(LAD)であり、試験区1の添加剤は本発明の免疫賦活素材である生菌の乳酸菌(LA)と麹菌(ASP)との液体培養物の混合物であり、試験区2の添加剤は本発明の免疫賦活素材である死菌の乳酸菌(LAD)と麹菌(ASP)との液体培養物の混合物であり、参考区は本出願人がすでに提案している前記発酵大豆(ImmuSoy:ニチモウ株式会社の登録商標)である。

#### 【0034】

#### 【表2】

乳酸菌添加剤の組成

区	乳酸菌生菌 (FDmg)	乳酸菌死菌 (FDmg)	麹菌 (FDmg)	デキストリン (g)	Total (g)
比較区2(LA)	606( $8 \times 10^{11}$ 個/g)	0	0	99.394	100
比較区3(LAD)	0	559( $8 \times 10^{11}$ 個/g)	0	99.441	100
試験区1(LA-ASP)	606( $8 \times 10^{11}$ 個/g)	0	600	98.794	100
試験区2(LAD-ASP)	0	559( $8 \times 10^{11}$ 個/g)	600	98.841	100
参考区(ImmuSoy*)	0	0	0	0	100

\*: ImmuSoyには乳酸菌の数が $8 \times 10^8$  個/g、麹菌体量は6mg/gとするもの。

【0035】そして、全区を通常の環境下における育成設定温度である $26 \pm 1$ ℃状態で餌と蒸留水とを自由接種で28日間育成し、投与終了日から12時間の断食を行い、翌日に全例をネブタール麻酔下において解剖して

脾臓の性状の変化およびパイエル板の性状の変化を以下の測定手順によって測定した。

【0036】2) 脾臓処理方法とパイエル板処理方法  
一方の脾臓(SPL)については、各例から脾臓を摘出

後、スライドグラスを用いて押しつぶして細胞を回収し、培養液によって細胞を洗浄した後にステンレスメッシュで濾過し、細胞浮遊液として用いた。

【0037】他方のパイエル板（PP）については、パイエル板を小腸より摘出した後にスライドグラスで押しつぶし細胞を回収し、培養液によって細胞を洗浄した後にステンレスメッシュで濾過し、これを遠心分離し、界面に残った細胞を回収し、培養液で洗浄して $5 \times 10^8$  cells/mlの濃度に調製した。

【0038】3) 各測定項目測定方法

・NK活性の測定（脾臓について）

前記のようにして調製した細胞浮遊液を1600rpm、5℃で2分間の遠心分離を施し、その後、さらに10%FCS添加RPMI1640培地中に浮遊させて、NK活性を $^{51}\text{Cr}$ 遊離法にて測定した。

【0039】・IFN- $\gamma$ の測定（パイエル板について）

前記脾臓処理方法およびパイエル板処理方法にて調製した細胞を10%FCS添加RPMI-1640培地で細胞を調製し、24穴プレートに $2 \times 10^6$ 個/ml/wellになるように分注後、ConA50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を最終濃度5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ になるよう100 $\mu\text{l}$ 加え、37℃、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター内で24時間培養した。培養後、各wellの細胞浮遊液を0.45 $\mu\text{m}$ シリジフィルタで濾過し、濾過液をIFN- $\gamma$ 産生能測定用サンプルとした。抗マウスIFN- $\gamma$ 抗体をコートした96穴プレートに細胞培養上清を50 $\mu\text{l}$ づつ加えた。1時間室温で培養後、ストレプトアビジンペータガラクトシダーゼを加えてさらに1時間培養後、4-メチルウンベリファエニルペータガラクトシドを添加し反応させ、反応停止後MTP-32にて測定した。

【0040】・IgA抗体の測定（パイエル板について）

NK活性・パイエル板INF- $\gamma$ ・IgA

区	NK活性 (%)	パイエル板INF- $\gamma$ (pg/ml)	IgA (FU)
比較区1 (n=6)	20.65 $\pm$ 1.84	81.03 $\pm$ 3.08	402.33 $\pm$ 12.2
比較区2 (n=6)	24.05 $\pm$ 2.28 *	99.83 $\pm$ 11.25 **	518.33 $\pm$ 23.42 **
比較区3 (n=6)	22.61 $\pm$ 2.17	85.17 $\pm$ 12.73	459.67 $\pm$ 29.02 **
試験区1 (n=6)	25.28 $\pm$ 2.57 **	126.33 $\pm$ 6.52 **	597.00 $\pm$ 39.07 **
試験区2 (n=6)	23.81 $\pm$ 2.48	110.83 $\pm$ 11.41 **	481.00 $\pm$ 39.53 **
参考区 (n=6)	25.43 $\pm$ 3.25 *	80.50 $\pm$ 3.54	603.17 $\pm$ 33.75 **

(平均値 $\pm$ 標準偏差; 対照群に対する有意差検定 \*:p<0.05; \*\*:p<0.01)

【0043】表3および図1から図3に示す結果より、本発明の免疫賦活素材の保有する免疫賦活機能が良好に作用して、全身の免疫賦活機能および粘膜組織のある部分の免疫賦活機能が大きく向上させられたことがわかる。

【0044】即ち、マウスに対して通常の育成条件の温度で28日間飼育した。通常飼育時では比較区1においては脾臓の性状およびパイエル板の性状を示す各因子がそれぞれ低下している。これに対し、本発明の免疫賦活素材を飼料に添加された試験区1および2においては、

て)

測定にはマイクロプレートリーダー（MTP-32）を使用した。IgA抗体価は、蛍光酵素抗体法（蛍光ELISA法）にて測定を行った。この蛍光ELISA法は、まず96穴ブラックプレートを用い、0.1Mのリン酸バッファーに2mg/mlの濃度で希釈した抗マウスIgA抗体を各ウェルに50 $\mu\text{l}$ づつ加え、一晚4℃でコートした。このコーティング終了後、PBSにTween20を0.05%溶かした洗浄用バッファー（PBS/Tween）で3回洗浄し、PBSにBSAを1%溶かしたブロッキング用バッファーを各ウェルに100 $\mu\text{l}$ 加え、室温で1時間ブロッキングを行った。ここに、前記の遠心分離時の上清を0.45 $\mu\text{m}$ シリジフィルタで濾過したものを加え、ビオチン化した抗マウスIgA抗体と $\beta$ -D-galactosidas結合ストレプトアビジンでそれぞれ1時間処理を行った。洗浄後、0.1mM 4-MU- $\beta$ -D-galactosideを100 $\mu\text{l}$ 加え、37℃で2時間インキュベートした。反応は0.1M glycine-NaOHを100 $\mu\text{l}$ 加えて停止させ、マイクロプレートリーダーで測定し、fluorescence units (FU)として示した。

【0041】試験結果

比較区1、2、3、試験区1、2および参考区における脾臓の性状（NK活性およびIFN- $\gamma$ ）の変化およびパイエル板の性状（IgA抗体）の変化は表3および図1から図3に示す通りである。各表および図において、測定値は平均値 $\pm$ 標準偏差で表し、有意差検定は5%もしくは1%とし、表中に\*もしくは\*\*を付してある。

【0042】

【表3】

脾臓の性状およびパイエル板の性状を示す各因子がそれぞれ比較区1よりも有意差をもった高い値を示している。更に、本出願人が既に提案している参考区の発酵大豆とはほぼ同等の効果を有している。また、本発明の乳酸菌および麹菌を含んでいる免疫賦活素材を飼料に添加された試験区1および2を、乳酸菌のみを添加した比較区2および3と比較すると、本発明の試験区1および2の方が比較区2および3に比べて脾臓の性状およびパイエル板の性状を示す各因子がそれぞれ高い値を示している。これは麹菌が乳酸菌と相乗作用をして免疫賦活機能

を高めているためである。

【0045】特に、全身免疫系の善し悪しの目安となる脾臓の性状を顕著に示すNK活性値を見れば、比較区1の $20.65 \pm 1.84$ 、比較区2の $24.05 \pm 2.26$ および比較区3の $22.61 \pm 2.17$ に対して試験区1においては $25.26 \pm 2.57$ と大きく向上させられているので、全身の免疫賦活機能が本発明素材によって大きく向上させられたことがわかる。更に、全身免疫系の善し悪しの目安となる脾臓の性状を顕著に示すIFN- $\gamma$ 値を見れば、比較区1の $81.03 \pm 3.08$ 、比較区2の $99.83 \pm 11.25$ および比較区3の $85.17 \pm 12.73$ に対して試験区1においては $126.33 \pm 6.52$ および試験区2においては $110.83 \pm 11.41$ と大きく向上させられているので、全身の免疫賦活機能が本発明素材によって大きく向上させられたことがわかる。また、局所免疫系の善し悪しの目安となるパイエル板の性状を顕著に示すIgA抗体を見れば、比較区1の $402.33 \pm 12.20$ 、比較区2の $4518.33 \pm 23.42$ および比較区3の $459.67 \pm 29.02$ に対して試験区1においては $597.00 \pm 39.07$ と大きく向上させられているので、本発明素材に腸管粘膜免疫系のIgA抗体を高める抗原が存在することが確認できた。免疫系には全身免疫系と局所免疫系があり、局所免疫系の腸管粘膜免疫率は経口感染の免疫系であるため最近非常に注目されている。この局所免疫系は抗原による経口的な経粘膜免疫寛容が成立すると全身免疫系のIgE抗体の分泌を抑制するとの報告がある。IgE抗体は食物アレルギーや花粉症などの発症に関係する抗体といわれ、腸管粘膜免疫を賦活させることで近年問題化している食物アレルギーや花粉症を予防することも可能になるかもしれないため、腸管粘膜免疫系を賦活させる毒性のない安全な抗原が望まれる所であったが、本発明素材は少なくとも腸管粘膜免疫系に対して安全な抗原を含有していることが確認できた。さらにはIgA抗体の賦活にはTGF- $\beta$ の産生が関係しているとの報告(Sonoda, E., Matsumoto, R. et al. J. Exp. Med., 170: 1415-1420, 1989)もあり、腸管免疫の賦活が動脈硬化の予防にも関与する可能性も示唆できる。また、本発明素材で腸管粘膜免疫系ばかりでなく、全身免疫系の賦活もNK活性が高まったことは癌の予防などの効果の期待が示唆できる。

【0046】なお、従来においては、表3に示すようなIgA抗体を向上させ機能を有する食品はなかった。

【0047】また、本発明は前記実施例に限定されるものではなく、必要に応じて変更することができる。

【0048】

【発明の効果】このように本発明の免疫賦活素材は構成され作用するものであるから、全身免疫系および局所免疫系の双方の免疫機能を確実に向上させることができる。

【0049】具体的には、本発明の免疫賦活素材は、エンテロコッカス属に属する乳酸菌および麹菌を液体培養によって培養された菌体を有効成分としており、しかもエンテロコッカス属からなる乳酸菌としては、エンテロコッカス・フェシウムおよびエンテロコッカス・フェカリスの少なくとも1種としたり、このエンテロコッカス属からなる乳酸菌として生菌体および／または死菌体を用いているものであるために、優れた免疫賦活機能を保有することとなり、更に、脊椎動物の消化器官から体内に吸収されると、免疫賦活機能を発揮することにより、当該脊椎動物の免疫性を向上させて、健康の維持、促進、病気の予防等を良好に行なわせることができる。具体的には、本発明の免疫賦活素材をストレスを付加した状態で育成したマウスに付与すると、脾臓の性状(NK活性、IFN- $\gamma$ )およびパイエル板の性状(IgA抗体)がそれぞれ向上し、全身免疫および局所免疫系の免疫賦活機能が向上し、本発明の免疫賦活素材にきわめて優れた作用効果のあることがわかった。更に、本発明の免疫賦活素材を餌として育成された脊椎動物を食用として利用する場合には、極めて健康な状態で育成された脊椎動物の食肉等として利用することができる。また、本発明の免疫賦活素材は、有効成分である菌体を濃縮状態としているために、簡単に必要とされる多量の菌体を錠剤状として形成することができ、経口摂取も容易となり、継続的な摂取が可能となる。

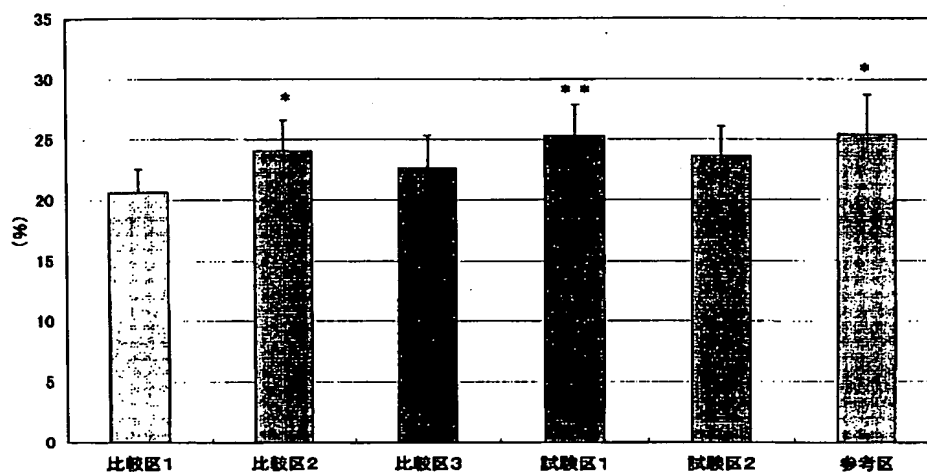
【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の免疫賦活素材による免疫賦活機能を検証する場合のマウスのNK活性を示す線図

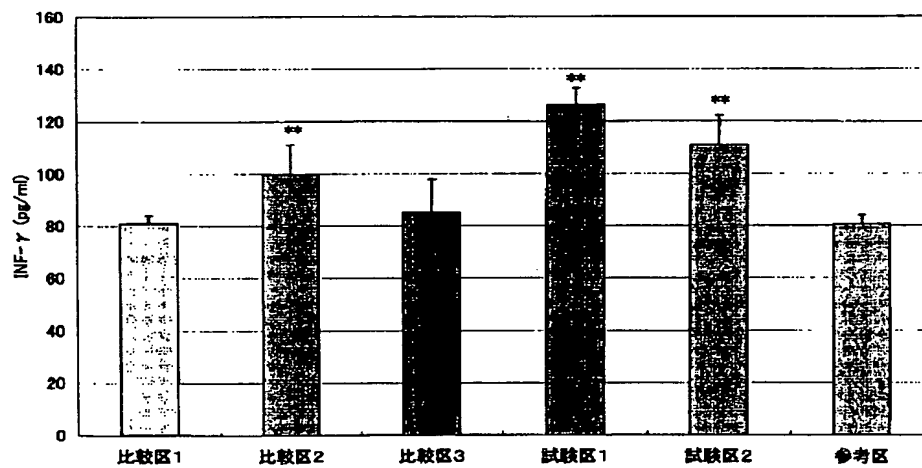
【図2】 本発明の免疫賦活素材による免疫賦活機能を検証する場合のマウスのIFN- $\gamma$ を示す線図

【図3】 本発明の免疫賦活素材による免疫賦活機能を検証する場合のマウスのIgA抗体値を示す線図

【图1】



【图2】



【図3】

